

ジゴキシン服用入院患者を対象とした錠剤と散剤の 血中濃度の比較検討およびその変動要因の評価

川井仁之¹, 上野和行², 西堀崇子¹, 廣谷芳彦¹, 田中一彦^{*1}

大阪薬科大学臨床薬剤学教室¹

国立循環器病センター薬剤部²

Comparison of Serum Digoxin Concentrations between Patients Receiving Digoxin Tablets and Those Receiving Digoxin Powder, and Analysis of the Differences

Masayuki Kawai¹, Kazuyuki Ueno², Takako Nishihori¹,

Yoshihiko Hirotsu¹ and Kazuhiko Tanaka^{*1}

Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics,
Osaka University of Pharmaceutical Sciences¹

Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center²

[Received December 25, 2002]
[Accepted December 29, 2003]

The bioavailability of digoxin is known to differ between tablets and powders. To evaluate this difference in clinical practice, serum concentrations were compared between inpatients who received tablets (tablet group) and those who received a powder (powder group). For the powder, the quantity packaged by an automatic packaging machine and that on removal from the package were measured.

The C/D (concentration/dose/body weight) in the powder group was significantly less than that in the tablet group when classified according to Ccr (creatinine clearance) and age. The difference in C/D increased with age, and, as compared with the tablet group, there was a 42.2% greater decrease in C/D in the powder group for those over 80 years old. After removal from the package, the quantity of powder was about 6.1% less than it than that packaged by the automatic packaging machine. In a study using volunteers that was also performed, the powder losses stemming from packaging were 7.3% and 18.0% in young people and the elderly, respectively.

These results suggest that the difference in C/D between tablets and the powder stemmed not only from the difference in their bioavailabilities but also from losses arising during preparation and at the time of taking the powder.

Key words — digoxin, tablet, powder, bioavailability, preparation

緒 言

ジゴキシンはうつ血性心不全および心房細動の治療に広く用いられている薬物である。ジゴキシンの有効治療域濃度は0.5～1.5ng/mLと狭く^{1,2)}, 特定薬物治療管理料が認められ, 多くの施設でTDM(Therapeutic drug monitoring)が実施されている。また, ジゴキシンの体内動態は70%以上が未変化体のまま腎から排泄され, 多くの場合は個々の患者の腎機能を指標に至適投与量が設定される。血中濃度上昇時には, 嘔吐, 視覚異常, 不整脈

などの副作用を発現することがあり, 慎重に投与量設定を行う必要がある。

わが国においてジゴキシン内服薬としては錠剤と散剤, エリキシル剤がある。小児や高齢者, また病態により錠剤の服用が困難な患者, あるいは微妙な投与量設定が必要な患者に対して投与する際には, 主として散剤が用いられる。一方, ジゴキシンは投与設計時, 錠剤と散剤の剤形変更が行われることが多い薬剤のひとつである。剤形変更による血中濃度および薬効の変化は経験的に知られており, それに伴う投与量設定の変更は匙加減によって行われているのが現状である。したがって, ジ

¹ 大阪府高槻市奈佐原 4-20-1 ; 4-20-1, Nasahara, Takatsuki-shi, Osaka, 569-1094 Japan

² 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 ; 5-7-1, Fujishirodai, Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

ゴキシン散の至適投与量設定を行うためにはジゴキシン散剤と錠剤のバイオアベイラビリティの相違を考慮することが必要である。ジゴキシン散剤と錠剤のバイオアベイラビリティはそれぞれ60–70%, 70–80%と報告されているが^{3–6)}, 2剤形間における血中濃度, 薬効の差などを詳細に検討した報告は少ない^{7–8)}。そこで, ジゴキシン散剤と錠剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす諸要因を評価し, 散剤と錠剤のバイオアベイラビリティの同等性を検討した結果, ジゴキシン散剤の投与量設定を行う際の一知見を得たので報告する。

対 象

1. ジゴキシン服用入院患者の Concentration/Dose/Body weight (C/D) 評価

国立循環器病センターにおいて, 2000年4月から2001年12月までの期間に心不全あるいは心房細動の治療のために少なくとも7日間以上一定投与量のジゴキシンを内服し, 定常状態に到達していると考えられる入院患者434例を対象とした。Table 1には, 患者背景を示す。血中薬物濃度は投与量および服用から採血までの時間に大きく影響される。したがって, 本研究においては服用時間, 採血時間が一定であると考えられた入院患者のみを対象とした。なお, ジゴキシンと相互作用の報告のある薬物(キニジン, クラリスロマイシン, アミオダロン, ベラパミル, カルベジロール)服用患者は除外した。採血については患者に目的と意義を説明し, 同意を得て行った。

2. 服用時の薬剤損失率の評価

ボランティアを若年群と高齢群に分類し, 各群4例ずつを対象とした。各群の年齢は, 若年群は 26.5 ± 3.7 歳,

高齢群は 79.8 ± 8.3 歳であった。

方 法

1. ジゴキシン服用入院患者の C/D 評価

錠剤服用患者および散剤服用患者のジゴキシン血中濃度の上昇度を比較することにより錠剤と散剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす諸要因を評価した。すなわち, 本対象を錠剤群(ジゴキシン錠剤服用患者; 355例)と散剤群(ジゴキシン散剤服用患者; 79例)の2群に分類し, その投与量当たりの血中濃度(Concentration/Dose/Body weight; C/D)を比較検討した。

1) 投与および採血方法

ジゴキシンの投与方法は全例1日1回朝7:00経口投与であった。かつ採血は肘静脈から朝服用前6:00に行った。

2) 血中濃度測定および解析

血清は血液サンプルを遠心分離することにより得た。ジゴキシン血清中濃度は蛍光偏光免疫測定法により測定した。本測定法による再現性は平均濃度 $0.79 \sim 3.43 \text{ ng/mL}$ で変動係数 $2.0 \sim 6.3\%$ であり, 検出限界は 0.3 ng/mL であった。求めた血清中濃度値よりC/Dを算出した。

3) 腎機能

腎機能を表す指標としてクレアチニークリアランス(Ccr)を用いた。推定Ccrの算出はCockcroft & Gaultの式を用いて⁹⁾, 血清クレアチニン(Scr), 体重(kg), 年齢(year)により求めた。なお, Scrはジゴキシン血中濃度と同時採血により測定した。

男性; $\{(140 - \text{年齢})\} \times \text{体重} / 72 / \text{Scr}$

女性; 男性のCcr値 $\times 0.85$

4) 統計処理

データは平均 $\pm$ 標準偏差で示した。各群間の統計学的

Table 1. C/D 評価に用いた患者データの特徴

	錠剤群	散剤群
患者数(女性)	355(142)	79(30)
年齢(歳)	63.7 ± 14.7	70.6 ± 13.4
体重(kg)	53.9 ± 11.0	49.9 ± 10.1
ジゴキシン投与量(mg/day)	0.176 ± 0.0616	0.160 ± 0.0611
血清中ジゴキシン濃度(ng/mL)	0.969 ± 0.433	0.741 ± 0.349
血清クレアチニン(mg/dL)	0.837 ± 0.376	1.06 ± 0.813
クレアチニークリアランス(mL/min)*	72.0 ± 29.7	55.0 ± 25.0
血中尿素窒素値(mg/dL)	19.6 ± 9.16	25.9 ± 16.3

C/D, 血清中ジゴキシン濃度(ng/mL)/投与量(mg)/体重(kg).

錠剤群, ジゴキシン錠剤服用入院患者; 散剤群, ジゴキシン散剤服用入院患者.

平均 $\pm$ 標準偏差.

*, Cockcroft & Gaultの式による.

有意差は unpaired Student-*t* test を用いて評価した。

2. 調剤時の薬剤損失率の評価

散剤調剤時の薬剤損失を推定する目的で散剤自動分包機による分包、乳鉢による混合の際の損失率を算出した。

1) 試料

使用したジゴキシン散剤は、ジゴキシン1000倍散(中外製薬(株))であり、賦形剤として粒状乳糖(丸石製薬(株))を用いた。

2) 使用機器

散剤の混合には、市販ステンレス製乳鉢と乳棒を用いた。散剤の分包には、ユヤマ(株)製 YS-93WR-S 型全自動分包機および高園産業(株)製 PACK MATE 30分包機を用いた。散剤の調剤時の重量測定および分包品などの重量測定には島津(株)製 AEG-45SM 型電子分析天秤を使用した。

3) 自動分包機による調剤時の薬剤損失率の評価

ジゴキシン含量がそれぞれ0.125mg/包、0.25mg/包になるようにジゴキシン1000倍散を加え、一包あたり0.2gの乳糖で賦形した。試料を正確に秤量後、乳鉢中で均一に混合した。混合した薬剤はそれぞれ10包、20包に分包した。分包品薬剤重量は、風袋を含めた各分包品の重量から平均風袋重量を差し引いた値で、平均風袋重量は各分包作業の前後に同一の分包紙を用いて作成した空包30包の平均重量とした。分包機のバイブレータの強さあるいは粉粒体経路の開閉口の幅は、分包品重量変動が小さく、かつ日常の調剤作業に適した速さに設定した。

3. 服用時の薬剤損失率の評価

散剤服用時の薬剤損失を推定する目的で、ボランティアを対象として分包品から散剤の取り出し試験を行い、損失率を算出した。なお、各群ともに同一日、同一時間帯に試験を実施し、試験を行う前に十分方法を説明した。

1) 取り出し時の薬剤損失率の評価

分包品から散剤取り出しの際に生じる薬剤損失率は、以下の式により算出した。各対象に5包ずつ分包品を配布し試験を行った。

$$\text{薬剤損失率} = \frac{(\text{散剤取り出し後の分包品重量}) - (\text{平均空包重量})}{(\text{分包品重量}) - (\text{平均空包重量})} \times 100$$

2) 統計処理

各群間の統計学的有意差は、Mann-Whitney's U test を用いて評価した。

結 果

1. ジゴキシン服用入院患者の C/D 評価

腎機能別に3層に層別化して検討した結果(Fig. 1), 各層において散剤群の C/D は錠剤群と比較して有意に低くなることが認められた。また、各層における各群の C/D の差は22-35%であった。年齢別に5層に層別化して検討した結果(Fig. 2), 60歳代以上において散剤群の C/D は錠剤群と比較して有意に低くなることが認められた。各層における各群の C/D の差は17-42%であった。なお、各層において、錠剤群と散剤群の間に年齢、体重、BUN、Ccr などに有意な差は認められなかった。

2. 調剤時の薬剤損失率の評価

Table 2 には、散剤自動分包機においてジゴキシン散

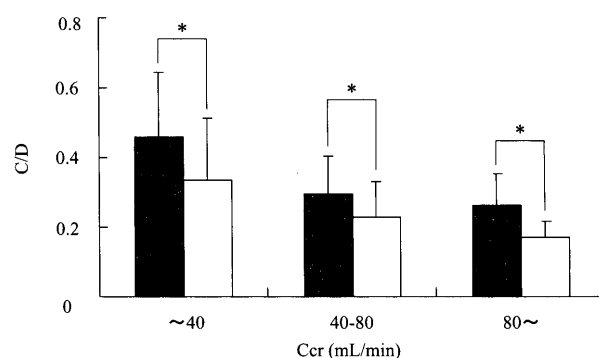


Fig. 1. Ccr 別錠剤群と散剤群の C/D 比較

■, ジゴキシン錠剤服用群; □, ジゴキシン散剤服用群; C/D, トラフ血中濃度 (ng/mL) / 投与量 (mg) / 体重 (kg); Ccr, クレアチニンクリアランス (mL/min)
平均 ± 標準偏差 **P* < 0.05

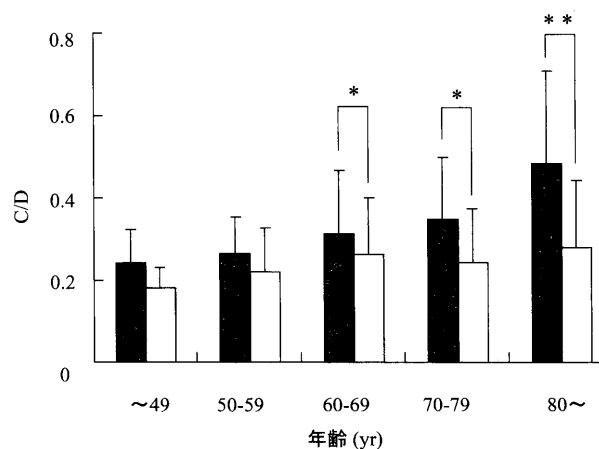


Fig. 2. 年齢別錠剤群と散剤群の C/D 比較

■, ジゴキシン錠剤服用群; □, ジゴキシン散剤服用群; C/D, トラフ血中濃度 (ng/mL) / 投与量 (mg) / 体重 (kg);
平均 ± 標準偏差 **P* < 0.05 ***P* < 0.01

Table 2. 自動分包機調剤による薬剤損失率(%)

	10包調剤		20包調剤	
	0.125mg/包	0.25mg/包	0.125mg/包	0.25mg/包
期待重量(g)	0.325	0.450	0.325	0.450
実測重量(g)	0.307±0.019	0.424±0.011	0.302±0.011	0.423±0.010
損失率(%)	5.4±5.8	5.8±2.5	7.0±3.3	6.0±2.1

平均±標準偏差.

Table 3. 散剤服用時の薬剤損失率(%)

若年群(26.5±3.7歳)

	I	II	III	IV	Mean
Mean(%)	14.0	9.1	3.5	2.4	7.3
SD	11.9	8.5	4.5	1.5	8.6

高齢群(79.8±8.3歳)

	I	II	III	IV	Mean
Mean(%)	20.9	14.9	15.2	20.9	18.0 *
SD	5.9	6.7	8.5	11.5	8.3

平均±標準偏差.

* $P < 0.05$, 若年群と高齢群を比較.

剤を1包あたりの重量がそれぞれ0.125mg および0.25mg となるように, それぞれ10包および20包調剤したときの薬剤損失率を示す. 自動分包機による薬剤損失率は平均6.1%であった.

3. 服用時の薬剤損失率の評価

Table 3 には, ボランティアによるジゴキシン散剤を薬包より取り出した際の薬剤損失率を示す. その結果, 薬包開包時の薬剤損失率は若年群では2.4–14.0%であり平均7.3%であった. 高齢群の薬剤損失率は14.9–20.9%であり平均18.0%であることが認められた.

考 察

錠剤群と散剤群のC/Dを比較し, 血中濃度の上昇度を比較することによりジゴキシン錠剤と散剤のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす諸要因を評価した. 腎機能別に3層に層別化して検討した結果, 各群において散剤群のC/Dは錠剤群と比較して有意に低くなることがわかった(Fig. 1). また, 年齢別に5層に層別化して検討した結果, 60歳代以上において散剤群のC/Dは錠剤群と比較して有意に低くなり, 高齢になるに伴い, その差は大きくなる傾向が示唆された(Fig. 2). ジゴキシンは剤形の相違によるバイオアベイラビリティの相違が報告されているが, 今回の2群のC/Dの差, および高齢になるに伴いC/Dの差が大きくなることを剤形によるバイオアベイラビリティの違いのみで説明するのは困難である. そこで以下, バイオアベイラビリティ以外のバ

ラメータの可能性について検討した.

調剤時の薬剤損失率を検討した結果, 10包と20包の間にも大きな差はなく, かつ0.125mg/包と0.25mg/包の間にも大きな差はなく平均6.1%であった(Table 2). つまり, 今回使用した自動分包機による薬剤損失率は, 包数や一包あたりの重量に影響されない傾向が示唆された. 宮本らは, 今回使用したユヤマ(株)製YS-93WR-S型全自動分包機による散剤分包時の薬剤損失率は約2.7%であると報告している¹⁰⁾. それと比較して今回の研究による薬剤損失率が大きくなった理由として, 調剤環境などが影響している可能性が示唆される. 自動分包機試験を行った際, 湿度は約18%で静電気が発生しやすい環境であり, 自動分包機内部のホッパー部分などに散剤が付着していることを肉眼的に観察できた. 一方, 調剤時の薬剤損失に関して, 高園産業(株)製PACK MATE 30型分包機を用いて同様に行ったが, 薬剤損失率は平均2.9%であった. 以上より, 使用機器あるいは調剤環境などにより薬剤損失率は変動するが, 少なくとも3%程度の薬剤損失を生じることが示唆された.

散剤服用時の薬剤損失率は, 若年群は平均7.3%, 高齢群は平均18.0%であり, 高齢群は若年群と比較して薬剤損失率が有意に大きいことが認められた(Table 3). また, 服用時の薬剤損失率はバラツキが大きく, 個人差が大きい傾向が認められた. したがって, 散剤群と錠剤群のC/Dの差は調剤および服用時の薬剤損失の影響が大きく, 高齢になるに伴い各群のC/Dの差が大きくなることは, 服用時の薬剤損失が影響していると考えられる.

剤形間のバイオアベイラビリティの差は従来の報告よりも大きくなり, 調剤および服用時の薬剤損失は散剤群と錠剤群のC/Dの差に影響を及ぼしている可能性が示唆された. したがって, 散剤群と錠剤群のC/Dの差は単にバイオアベイラビリティの差だけではなく, 調剤および服用時の薬剤損失も影響していると考えられる. さらに高齢になるに伴い各群のC/Dが大きくなることは, 服用時の薬剤損失による影響が大きいと示唆された. 患者に対して散剤服用方法の指導を行うことで散剤損失率を低下させることができるが, 散剤により血中濃度をコントロールする際には, 種々の要因を考慮しなければならないので困難であると考えられる. したがって, 患者が錠剤を服用することが不可能な状態を除いては, できるだけ錠剤により血中濃度をコントロールすることが望ましい. しかし, 腎機能低下患者など低用量服用患者に対しては錠剤を分割するか散剤を用いる必要がある. そこで, ジゴキシン0.125mg錠など低用量錠剤を使用することにより, 錠剤分割のために生じるバラツキや散剤服用の際に生じる薬剤損失を回避でき, 血中薬物濃度測定結果を正確に至適投与量設定に反映できると

考えられる。さらに、より低用量であるジゴキシン0.0625 mg錠の開発も望まれる。また、散剤から低用量錠剤に剤形変更を行う際にはTDMを行い、血中濃度の上昇に注意する必要があると考える。

引用文献

- 1) 上野和行, 加藤元一, 石田保晴, 川口義廣, 小阪田元太, 尾崎慶三, 外来患者のコンプライアンスにおよぼすTDMの寄与, TDM研究, **15**, 355-360(1998).
- 2) 上野和行, 宮井一義, 血中ジゴキシン濃度中毒域の再検討, 病院薬学, **17**, 34-37(1991).
- 3) D.J. Greenblatt, T.W. Smith, J. Koch-Weser, Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma, *Clin. Pharmacokinet.*, **1**, 36-51(1976).
- 4) B.F. Jhonson, G. Smith, J. French, The comparability of dosage regimens of Lanoxin tablets and Lanoxicaps, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 209-211(1977).
- 5) 近藤幸裕, 黒岩信, 有森和彦, 靄田聡, 佐竹健三, 庄村勲, 近藤元三, 宇野敏行, 堤悦郎, 吉井弘文, ジゴキシンの製剤間のバイオアベイラビリティについて, 病院薬学, **7**, 153-157(1981).
- 6) D.H. Huffman, Clinical use of digitalis glycosides, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **33**, 179-185(1976).
- 7) 水谷義勝, 富岡譲二, 足立孝, 松野恒夫, 河合重明, 石津谷修, 市販倍散の希釈現象〜ジゴキシン1,000倍散とフェノバルビタール10倍散について〜, 医薬ジャーナル, **28**, 2205-2208(1992).
- 8) 横山茂, 洞澤孝二, ジゴキシンを錠剤から散剤に変更したときに起きた血中濃度低下について, 日本農村医学会雑誌, **46**, 983(1998).
- 9) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41(1976).
- 10) 宮本昌二, 鈴木勝, 幸田幸直, 調剤工程および服用時の薬剤損失〜ジゴキシン製剤をモデルにして〜, 病院薬学, **25**, 292-298(1999).